

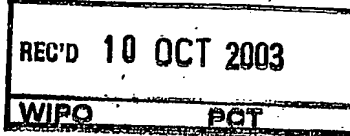
Rec'd PCT/PTO 23 FEB 2005

PCT/JP03/10692

10/525503

25.08.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年 8月23日
Date of Application:

出願番号 特願2002-244294
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2002-244294]

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

出願人 旭メディカル株式会社
Applicant(s):

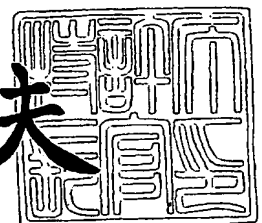
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2003年 9月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 X1020349
【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿
【国際特許分類】 B01D 61/18
A61M 1/03
A61K 35/14

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区神田美土代町 9 番地 1 旭メディカル
株式会社内

【氏名】 稲留 秀一郎

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区神田美土代町 9 番地 1 旭メディカル
株式会社内

【氏名】 北口 暢哉

【特許出願人】

【識別番号】 000116806

【氏名又は名称】 旭メディカル株式会社

【代理人】

【識別番号】 100090941

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤野 清也

【選任した代理人】

【識別番号】 100113837

【弁理士】

【氏名又は名称】 吉見 京子

【選任した代理人】

【識別番号】 100076244

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤野 清規

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014834

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 フィブリン糊の製造システムおよび製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 カットオフ値が80,000ダルトン以上300,000ダルトン未満のろ過膜によって血漿製剤をろ過して、フィブリノーゲンを多く含む分画血漿と残りの分画血漿とに分離する手段、

フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿と残りの分画血漿とをそれぞれ回収する手段、

フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿からフィブリン糊を製造する手段、及び、

残りの分画血漿を再利用する手段、
を含むことを特徴とするフィブリン糊製造のためのシステム。

【請求項2】 血漿製剤が連続的体外循環において採取された血漿製剤である請求項1に記載のシステム。

【請求項3】 血漿を採取する手段が、全血から血漿を分離する手段を含むことを特徴とする請求項2のシステム。

【請求項4】 血漿を分離する手段が、重力分離、遠心分離あるいは膜分離手段である請求項3に記載のシステム。

【請求項5】 ろ過膜によって分画して得た残りの分画血漿を活性化トロンビン血漿の調製に用いる請求項1～5のいずれかに記載のシステム。

【請求項6】 ろ過膜によって分画して得た残りの分画血漿を、血漿分離手段によって血漿が分離された血漿分離血液と混合して人体に返還する請求項2～5のいずれかに記載のシステム。

【請求項7】 フィブリノーゲンを多く含む分画血漿を回収し、単独ドナー由来のフィブリノーゲン濃縮血漿として貯蔵することを含む請求項1～6のいずれかに記載のシステム。

【請求項8】 フィブリン糊を製造する手段が、フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿とフィブリン安定化因子およびフィブリノーゲン活性化因子と混合する手段を含む請求項1～7のいずれかに記載のシステム。

【請求項 9】 カットオフ値が 80,000 ダルトン以上 300,000 ダルトン未満のろ過膜によって血漿製剤をろ過して、フィブリノーゲンを多く含む分画血漿と残りの分画血漿とに分離する工程、

フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿と残りの分画血漿とをそれぞれ回収する工程、

フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿からフィブリン糊を製造する工程、及び、

残りの分画血漿を再利用する工程、を含むことを特徴とするフィブリン糊の製造方法。

【請求項 10】 血漿製剤が連続的体外循環において採取される工程を含む請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】 血漿を採取する工程が、全血から血漿を分離する工程を含む請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】 血漿を分離する工程が、重力分離、遠心分離あるいは膜分離工程である請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】 ろ過膜によって分画して得た残りの分画血漿を活性化トロンビン血漿の調製に用いる請求項 9～12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】 ろ過膜によって分画して得た残りの分画血漿を、血漿分離手段によって血漿が分離された血漿分離血液と混合して人体に返還する工程を含む請求項 9～13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】 フィブリノーゲンを多く含む分画血漿を回収し、単独ドナー由来のフィブリノーゲン濃縮血漿として貯蔵する工程を含む請求項 9～14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】 フィブリン糊を製造する工程が、フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿とフィブリン安定化因子およびフィブリノーゲン活性化因子と混合する工程を含む請求項 9～15 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、フィブリン糊の製造に関する。より詳細には、血液の凝固や傷の癒着に有用であるフィブリン糊の製造方法及び製造システムに関する。

【0002】

【従来の技術】

組織や外科縁を接合するための手段あるいは止血手段として、古くから、外科的な縫合が行われてきた。しかしながら縫合は組織との相性が悪ければ瘻孔あるいは肉芽腫の原因となるし、吸収性の縫合材料は早期に崩壊して傷の裂開を発生させたりする欠点があり、また時間がかかるなどの問題もあった。

そこで、近年は、組織の接着剤あるいは止血のために、フィブリン糊を用いることが行われている。フィブリン糊は、血漿中のフィブリノーゲンが繊維状のフィブリンに転換してゲル状になったものである。

【0003】

従来、このようなフィブリン糊として、術中、フィブリノーゲンに活性化トロンピンを混合して用いるフィブリン糊製剤が市販されているが、感染の危険性があった。

【0004】

近年、自己血輸血に対する意識の高揚とともに、自己血成分製剤の開発が盛んになり、フィブリン糊についても、自己血成分から凍結融解することによって得られたフィブリノーゲン（クリオプレシピテート：「自己クリオ」）を用いる自己フィブリン糊が開発されている（「貯血式自己血輸血マニュアル」119-127頁 鹿児島自己血輸血研究会編 医歯薬出版株式会社（1996年3月30日発行）、特開平7-2900号公報）。

この自己フィブリン糊は、自己血を採取し、遠心分離により濃厚赤血球と血漿成分とに分離し、分離した血漿成分を $-30 \sim -80^{\circ}\text{C}$ で凍結し、凍結した血漿成分を48～60時間かけて緩速解凍し、さらに遠心分離して、沈殿析出したクリオ成分を採取するというものであるが、凍結融解に時間がかかるために、自己フィブリン糊の迅速な製造ができないという問題点があった。しかも処理工程が複雑であるし、凍結融解のために高価な装置を必要とするという欠点もあった。

【0005】

その欠点を克服し自己フィブリン糊を迅速に調整する方法としてフィブリノーゲン濃縮のために限外ろ過法を用いる方法が提供されている（特表平11-508813号公報）。この方法では、血液画分を濃縮するために「真空源に接続するのに適合した出口、並びに第1及び第2の開口部を有する限外ろ過ユニットと、前記血液画分を前記限外ろ過ユニットに送り出すための流体デリバリーシステムに、前記限外ろ過ユニットの第1の開口部を接続する第1のバルブと、パージ流体デリバリーシステムに、前記限外ろ過ユニットの第2の開口部を接続する第2のバルブと、を含む装置」を用いるものである。

しかし、この方法では、①装置への血漿の導入が閉鎖系にできない、②血漿を採取するための手段が別途必要である、③分画分子量が30,000ダルトンであるために、血漿中のアルブミンなど、低分子タンパク分画が透過できない。そのため、十分な透水効果が得られず、フィブリノーゲンの高度な濃縮ができず、結果として、フィブリン糊製造に際して凝固時間が長く、安定性の悪い製剤しか得られない、④濃縮倍率が十分でなく、ろ過濃縮した血漿をさらに調製しなければ、フィブリン糊の製造に適なフィブリノーゲン濃度が得られない、⑤分画分子量が30,000ダルトンであるために、プロトロンビン（プロトロンビン）をフィブリノーゲン濃縮血漿から分離できず、保存期間中に凝固してしまう可能性がある、などの問題点がある。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、フィブリン糊の製造に際して上記のような従来技術の問題点を解決することを課題とする。すなわち、フィブリノーゲンが保存中に凝固することなく、且つ感染の危険性がなく、迅速・簡便で、凝固時間が短かく、安定なフィブリン糊製造システムおよび方法を提供することを課題とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を鋭意検討した結果、特定のカットオフ値を有するろ過膜を用いることによって、上記の課題を解決できることを見出し本発明に至った。

すなわち、本発明は、

(1) カットオフ値が80,000ダルトン以上300,000ダルトン未満のろ過膜によって血漿製剤をろ過して、フィブリノーゲンを多く含む分画血漿と残りの分画血漿とに分離する手段、

フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿と残りの分画血漿とをそれぞれ回収する手段、

フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿からフィブリン糊を製造する手段、及び、

残りの分画血漿を再利用する手段、
を含むことを特徴とするフィブリン糊製造のためのシステム、

(2) 血漿製剤が連続的体外循環において採取された血漿製剤である上記(1)に記載のシステム、

(3) 血漿を採取する手段が、全血から血漿を分離する手段を含むことを特徴とする上記(2)のシステム、

(4) 血漿を分離する手段が、重力分離、遠心分離あるいは膜分離手段である上記(3)に記載のシステム、

(5) ろ過膜によって分画して得た残りの分画血漿を多トロンビン血清の調製に用いる上記(1)～(4)のいずれかに記載のシステム、

(6) ろ過膜によって分画して得た残りの分画血漿を、血漿分離手段によって血漿が分離された血漿分離血液と混合して人体に返還する上記(2)～(5)のいずれかに記載のシステム、

(7) フィブリノーゲンを多く含む分画血漿を回収し、単独ドナー由来のフィブリノーゲン濃縮血漿として貯蔵することを含む上記(1)～(6)のいずれかに記載のシステム、

(8) フィブリン糊を製造する手段が、フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿とフィブリン安定化因子およびフィブリノーゲン活性化因子と混合する手段を含む上記(1)～(7)のいずれかに記載のシステム、

(9) カットオフ値が80,000ダルトン以上300,000ダルトン未満のろ過膜によって血漿製剤をろ過して、フィブリノーゲンを多く含む分画血漿と残

りの分画血漿とに分離する工程、

フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿と残りの分画血漿とをそれぞれ回収する工程、

フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿からフィブリン糊を製造する工程、及び、

残りの分画血漿を再利用する工程、
を含むことを特徴とするフィブリン糊の製造方法、

(10) 血漿製剤が連続的体外循環において採取される工程を含む上記(9)に記載の方法、

(11) 血漿を採取する工程が、全血から血漿を分離する工程を含む上記(10)に記載の方法、

(12) 血漿を分離する工程が、重力分離、遠心分離あるいは膜分離工程である上記(11)に記載の方法、

(13) ろ過膜によって分画して得た残りの分画血漿を多トロンビン血漿の調製に用いる上記(9)～(12)のいずれかに記載の方法、

(14) ろ過膜によって分画して得た残りの分画血漿を、血漿分離手段によって血漿が分離された血漿分離血液と混合して人体に返還する工程を含む上記(9)～(13)のいずれかに記載の方法、

(15) フィブリノーゲンを多く含む分画血漿を回収し、単独ドナー由来のフィブリノーゲン濃縮血漿として貯蔵する工程を含む上記(9)～(14)のいずれかに記載の方法、及び

(16) フィブリン糊を製造する工程が、フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿とフィブリン安定化因子およびフィブリノーゲン活性化因子と混合する工程を含む(9)～(15)のいずれかに記載の方法、
に関するものである。

本発明によって、フィブリン糊製造に適する濃度のフィブリノーゲンを効率よく濃縮することができるために、迅速なフィブリン糊製剤の製造が可能になり、簡便な臨床応用が可能なトータルのシステムを構築することができた。

【0008】

【発明の実施の形態】

以下に本発明について詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

本発明のシステムは、例えば図1に示すような血液処理装置に組み込むことが好ましい。血液処理装置は、生体から採取した血液を血漿分離用の第1のろ過カラム(5)に通し、第1のろ過カラムによって分離した血漿は第2のろ過カラム(6)によって成分分離して、生体に返還するという2重ろ過法によるシステムである。

【0009】

図1に示すように、従来の血液処理装置は、血漿成分を分離するための第2のろ過カラムによって、LDL、VLDL等の高分子画分を取り除き、血漿粘度を下げることによって、動脈硬化による血管閉塞症や高脂血症を予防・治療するためのものであって、ろ過膜によって分離された高分子画分は廃棄していた。

本発明においては、従来廃棄していた高分子画分を利用して、フィブリン糊の材料に適するフィブリノーゲンを多く含む画分を得ようとするもので、そのために血漿成分分離のためのろ過カラムに特定のカットオフ値を有するろ過膜を用いることを特徴とする。

【0010】

血漿成分分離のためのろ過膜としては、いわゆる微小ろ過膜と呼ばれる領域の孔径を有する膜を使用でき、例えば、 $0.05\mu\text{m}$ 以上 $0.2\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $0.08\mu\text{m}$ 以上 $0.12\mu\text{m}$ 未満の平均孔径を有する膜の表裏を貫通した細孔が膜表面にほぼ均一に分布した構造をもつものが好ましい。

材質としては、エチレン、プロピレン、ビニルクロリド、ビニリデンクロリド、フッ化エチレン、4-メチル-1-ペンテン、1,3-ブタジエン、イソプレン、イソブチレン、クロロプレン、スチレン、クロロスチレン、ジクロロスチレン、カルボメトキシスチレン、ビニルトルエン、ビニル安息香酸、ビニルナフタレン、ビニルカルパゾール、ビニルピロリドン、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ジメチルアミノエチルメタクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、ベンジルメタクリレート、メチルアク

リレート、エチルアクリレート、アクリロニトリル、メタアクリロニトリル、ビニルアセテート、ビニルアルコール、ビニルホルマール、ビニルブチラール、エチレンカーボネート、メチルビニルエーテル、無水マレイン酸、エチレンビニルアルコールなどのホモポリマーもしくは2種類以上の組み合わせからなるコポリマー、およびナイロン-6、ナイロン-66、ナイロン-12などのポリアミド、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートなどのポリエステル、ポリカーボネート、ポリウレタン、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、シリコーン樹脂、ニトロセルロース、エチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースジアセテートなどのセルロース誘導体などが用いられる。

【0011】

分子量カットオフ値は、阻止率90%の溶質（通常ポリエチレングリコールを用いる）の分子量で示される。

【0012】

本発明において、ろ過膜のカットオフ値が80,000ダルトン未満であると、アルブミンなどの血漿中低分子量蛋白の多くが膜を透過できず、結果として圧力損失の上昇などを招き、血漿の十分な量の透過を得ることができない。また、フィブリン糊の調製に必要なトロンビンの前駆体であるプロトロンビンも膜を透過できない為、活性化トロンビン血漿の調製を同時に行おうとした場合、これができない。

ろ過膜のカットオフ値が300,000ダルトンを超えると、フィブリンノーゲンおよび第XII因子が膜を透過してしまう為、これらを濃縮する事ができなくなる。

さらに、従来技術である特表平11-508813号公報の装置においては、カットオフ値が30,000ダルトンのろ過膜を用いているが、該ろ過ユニットでは、フィブリンノーゲンは2倍程度の濃縮しかできない。濃縮度が低い場合には、フィブリン糊を製造する際、凝固時間が長くなり、また、安定性が低下するため止血効果も低下する。一方、カットオフ値を80,000ダルトン以上に設定することで、10倍以上の濃縮率を得ることができる。

【0013】

本発明において、血液の採取は、生体の血管に接続された注射針やカテーテルなどを通じて行われる。

【0014】

全血から血漿を採取するための血漿分離装置は、膜分離型、遠心分離型等、従来公知のいずれの装置も使用することができる。

膜分離型の血漿分離装置とは、少なくとも血球細胞を通過させない細孔径を有する中空糸型の分離膜をハウジングに充填したものであり、中空糸内部に血液を流すと、中空糸の膜壁を通して血漿成分が分離される。分離膜の材質は特に限定しないが、例えば、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリエチレン、ポリプロピレン、セルロース、酢酸セルロース、エチレンビニルアルコール、ポリアクリロニトリル、テフロン、ポリエステルなどが例示できる。このような膜分離型の血漿分離装置は、血液から一定速度で連続的に血漿を分離できるという点で特に好ましい。

また、遠心分離型の血漿分離装置とは、血液を遠心ボウルに導入し、そのボウルを回転させることで血球と血漿との比重差により分離を行う装置であり、一定量の分離が行われた時点でボウル内の血液は患者に返血され、また新たな血液がボウルに導入され遠心分離される。

【0015】

本発明においては、このようにして得られたフィブリノーゲンを多く含む血漿画分をそのままフィブリン糊製造原料に用いることができる。

フィブリン糊は、本発明で得られたフィブリノーゲンを多く含む血漿画分に第XIII因子などのフィブリン安定化因子、およびトロンビン-カルシウムなどのフィブリノーゲン活性化因子とを混合することによって得られる。

【0016】

一方、ろ過膜によってフィブリノーゲンを多く含む血漿画分を分離した残りの画分は、さらにプロトロンビンを活性化させトロンビンを生成することのできる何れかの方法を用いて、多トロンビン血漿を調製するのに用いることができる。

例えば、当該画分に至適な濃度のカルシウムを添加し、さらにシリコンビーズなどの陰性の表面荷電と接触させることで、このようなトロンビンの生成を行う

事ができる。

【0017】

さらに、ろ過膜によってフィブリノーゲンを多く含む血漿画分を分離した残りの画分は、そのまま、或いは血漿分離装置により得られる血漿を分離された血球を多く含む画分と混合され、供血者に対して返還することができる。

【0018】

本発明では、ろ過膜によって分離したフィブリノーゲンを多く含む血漿画分は、貯蔵する事もできる。例えば、血液の粘度が異常に高いために身体末梢などの血管に生じる血液の循環障害が原因となって起こる視力低下や足先壊疽などの治療のため、フィブリノーゲンなどの血中高分子蛋白を体外循環法により除去し血液粘度を低下させる、いわゆるレオフェレーシスと呼ばれる療法などに於いて、通常廃棄するフィブリノーゲンを多く含む血漿分画を貯留、凍結または冷蔵保存しておき、フィブリン糊作製の原料とするなどである。これによって、通常廃棄されている患者血漿を有効に利用して、患者自身の血液から調製されるいわゆる自己フィブリン糊を作る事ができるし、また、これらを集積することにより、フィブリン糊材料の貯留銀行をつくることができる。

【0019】

以下に、本発明の実施例を記載するが、本発明は、これに限定されるものではない。

【実施例】

図2に示す構造の血漿分離カラムおよび血漿ろ過カラム、および図3に示す構造の活性化トロンビン血漿調製装置を用い、図1に示す血液処理用装置を組み立てた。

図2において、血液または血漿入口(11)に導入された血液または血漿は、中空繊維膜(14)を透過して、血漿除去多血球分画と血漿、または濃縮血漿とろ過血漿とに分離され、出口(12)及び(13)から導出される。

血漿分離カラムとしてはエチレンビニルアルコールにてコーティングされたポリエチレン中空繊維膜(最大孔径 $0.3\mu\text{m}$)を使用し、血漿ろ過装置としてはセルロースジアセテート中空繊維膜(平均孔径 $0.1\mu\text{m}$ 、カットオフ分子量 90kDa)を

使用した。

CPD加牛全血500mLを、一定流速100mL/分で血漿分離カラムに導入し、200mLの血漿を得た。さらに得られた血漿を、一定流速25mL/分で血漿ろ過カラムに導入し且つ、膜を通過した血漿（以下、ろ過血漿）を一定流速25mL/分で血漿ろ過カラム側面に配置された出口から導出し、これを活性化トロンビン血漿調製装置に貯留した。これと並行して、膜を透過せず濃縮された血漿（以下、濃縮血漿）を、一定流速1mL/分で導出し、これを貯留した。

この処理によって、ろ過血漿158mLおよび濃縮血漿8mLを得ることができた。また、血漿ろ過カラム導入前の血漿のフィブリノーゲン濃度は、2.8mg/mL、ろ過血漿のフィブリノーゲン濃度は1mg/mL未満であり、濃縮血漿のフィブリノーゲン濃度は42mg/mLであった。

ろ過血漿は、図3に示すカルシウム添加生理食塩水（23）及びシリコンビーズ（24）を充填した塩化ビニル製血漿貯留バッグ（22）からなる活性化トロンビン血漿調製装置内で、カルシウム添加生理食塩水及びシリコンビーズと混和された後、シリコンビーズを除去する為のフィルターによりろ過された。ろ過された血漿は、活性化トロンビン血漿として貯留された。

濃縮血漿8mLと活性化トロンビン血漿5mLとを混合し、フィブリン糊を作製した。この時、両液混合から凝固するまでの時間は2秒未満であった。また、作製したフィブリン糊を室温で24時間保存したところ、肉眼的変化は認められなかった。これらの結果から、本方法により、優れた凝固能力を有し且つ安定な、フィブリン糊を調製することができることが確認された。

【0020】

【発明の効果】

以上説明したとおり、本発明により、フィブリノーゲンが保存中に凝固することなく、且つ感染などの危険性がなく、迅速・簡便で、凝固時間が短かく、安定なフィブリン糊製造システムおよび方法が得られた。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明のシステムを組み込む血液処理装置の一例を示す。

【図2】 本発明の血漿分離カラムおよび血漿ろ過カラムの一例を示す。

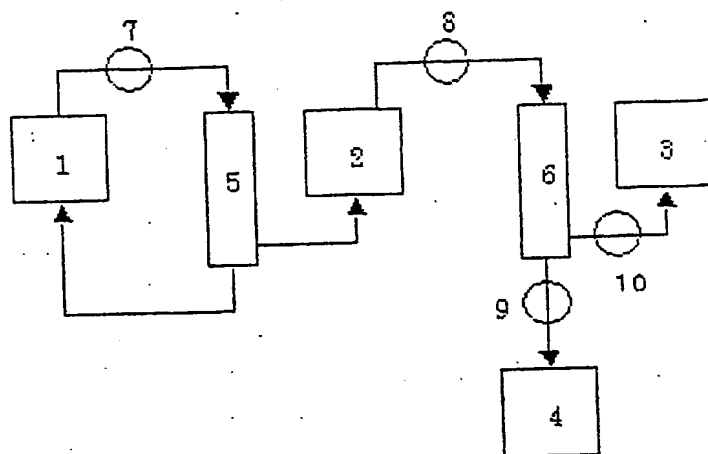
【図 3】 本発明で用いる活性化トロンビン血漿調製装置の一例を示す。

【符号の説明】

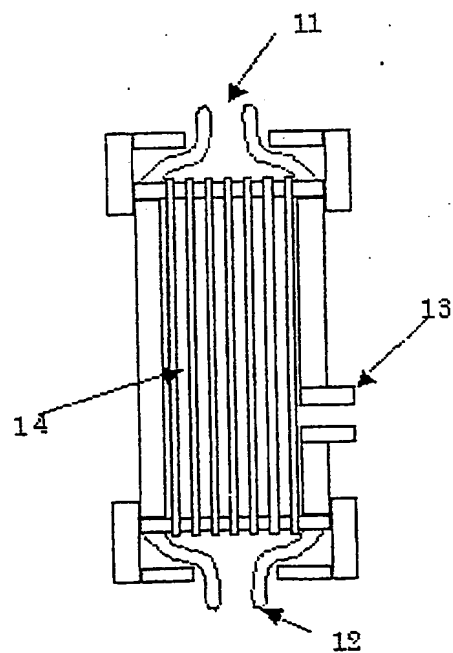
- 1 : C P D 添加全血貯留槽
- 2 : 血漿貯留槽
- 3 : ろ過血漿貯留槽
- 4 : 濃縮血漿貯留槽
- 5 : 血漿分離カラム
- 6 : 血漿ろ過カラム
- 7-10 : 血液回路用ポンプ
- 11 : 血液または血漿入口
- 12 : 血漿除去多血球分画または濃縮血漿出口
- 13 : 血漿またはろ過血漿出口
- 14 : 中空繊維膜
- 21 : ろ過血漿入口
- 22 : 塩化ビニル製血漿貯留バッグ
- 23 : カルシウム溶液
- 24 : シリコンビーズ

【書類名】 図面

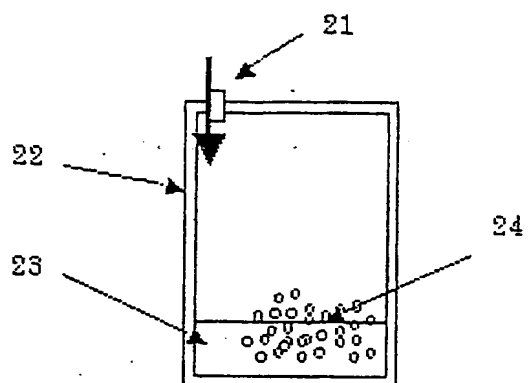
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 フィブリノーゲンが保存中に凝固することなく、且つ感染などの危険性がなく、迅速・簡便で、凝固時間が短かく、安定なフィブリン糊製造システムおよび方法を提供すること。

【解決手段】 カットオフ値が80,000ダルトン以上300,000ダルトン未満のろ過膜によって血漿製剤をろ過して、フィブリノーゲンを多く含む分画血漿と残りの分画血漿とに分離する手段、フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿と残りの分画血漿とをそれぞれ回収する手段、フィブリノーゲンを多く含む高分子分画血漿からフィブリン糊を製造する手段、及び、残りの分画血漿を再利用する手段、を含むフィブリン糊製造のためのシステム及び方法。

【選択図面】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-244294
受付番号	50201254508
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成14年 8月26日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 8月23日

次頁無

特願 2002-244294

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000116806]

- | | |
|----------|-------------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 8月31日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 東京都千代田区内幸町1丁目1番1号 |
| 氏 名 | 旭メディカル株式会社 |
| | |
| 2. 変更年月日 | 1998年 6月11日 |
| [変更理由] | 住所変更 |
| 住 所 | 東京都千代田区神田美土代町9番地1 |
| 氏 名 | 旭メディカル株式会社 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.